

Conferencias Destacadas

Serie

Infecciones Fúngicas Invasivas

Mejores Prácticas Clínicas en el Tratamiento de las Infecciones Fúngicas Invasivas

Dra. Laura Barcan

Médica, Infectóloga, Jefa del Servicio de Infectología, Hospital Italiano de Buenos Aires;
Coordinadora del Grupo de Trasplante de Órgano Sólido, Sociedad Argentina de Infectología,
Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Dr. Luis Flynn

Médico Infectólogo, Pediatra, Hospital Provincial Sanatorio de Niños, Rosario, Argentina

Simposio IVAX TEVA

Tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas, XIII INFOCUS 2015

Celebrado en la Ciudad de Córdoba

Del 5 al 7 de noviembre de 2015

Moderador

Dr. Flavio de Queiroz Telles

Médico, especialista en Medicina Tropical, doctorado en Microbiología Clínica.
Profesor asociado de Infectología, Universidade Federal do Paraná, Brasil

Mejores Prácticas Clínicas en el Tratamiento de las Infecciones Fúngicas Invasivas

Conferencia dictada por

Dra. Laura Barcan

Dr. Luis Flynn

en el marco del Simposio IVAX TEVA

Tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas,

XIII INFOCUS 2015, celebrado en la Ciudad de Córdoba

del 5 al 7 de noviembre de 2015.



Moderador: Dr. Flavio de Queiroz Telles

Presentación de Caso Clínico en Adultos



Dra. Laura Barcan

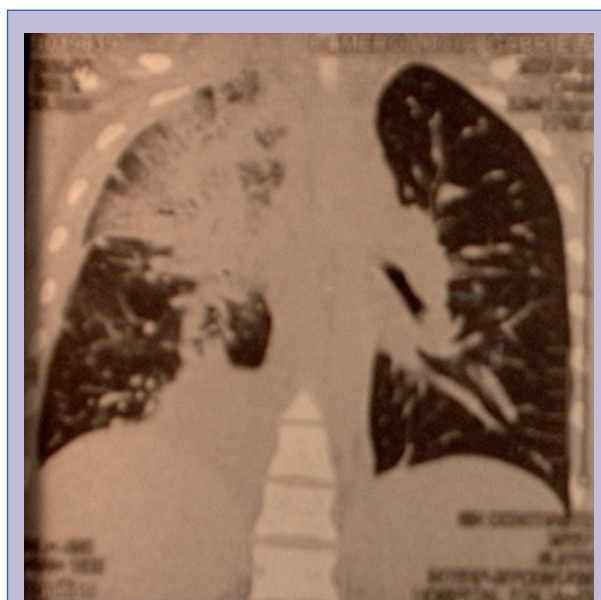
Moderador: Dr. Flavio de Queiroz Telles

Se trata de una mujer de 25 años, sin antecedente alguno, a quien en 2010 se le hace el diagnóstico de leucemia mieloide aguda mielomonocítica. Inicia quimioterapia con Ara-C e idarrubicina, con un esquema 7-3. Recibe un tratamiento de inducción y luego dos consolidaciones con Ara-C y etopósido y después se realiza un trasplante de células hematopoyéticas alogénico relacionado; no presenta evento de importancia alguno durante este período. Recibe, además, profilaxis con fluconazol más seguimiento dos veces por semana con galactomanano sérico.

Cinco meses después del trasplante presenta recaída de la leucemia, por lo que se inicia quimioterapia de rescate con Ara-C en dosis altas y seguimiento con mitoxantrona.

Vuelve a recibir profilaxis con fluconazol y seguimiento con galactomanano sérico dos veces por semana. Al tercer día se encuentra neutropenia grave, comienza con fiebre, sin foco. Los cultivos realizados resultan negativos y el galactomanano sérico es de 0.3.

Inicia tratamiento antibiótico, con buena evolución. Sin embargo, al día 16 vuelve a presentar fiebre y se agrega dolor en el hemitórax derecho. La paciente continúa neutropénica y plaquetopénica. Los valores de galactomanano sérico en dos muestras, tanto de la semana anterior como el de este nuevo registro febril, están dentro de los valores normales.



- TC de tórax en la que aparece un infiltrado mucho mayor a lo que usualmente se puede ver.

Figura 1. Tomografía computarizada (TC) de tórax.

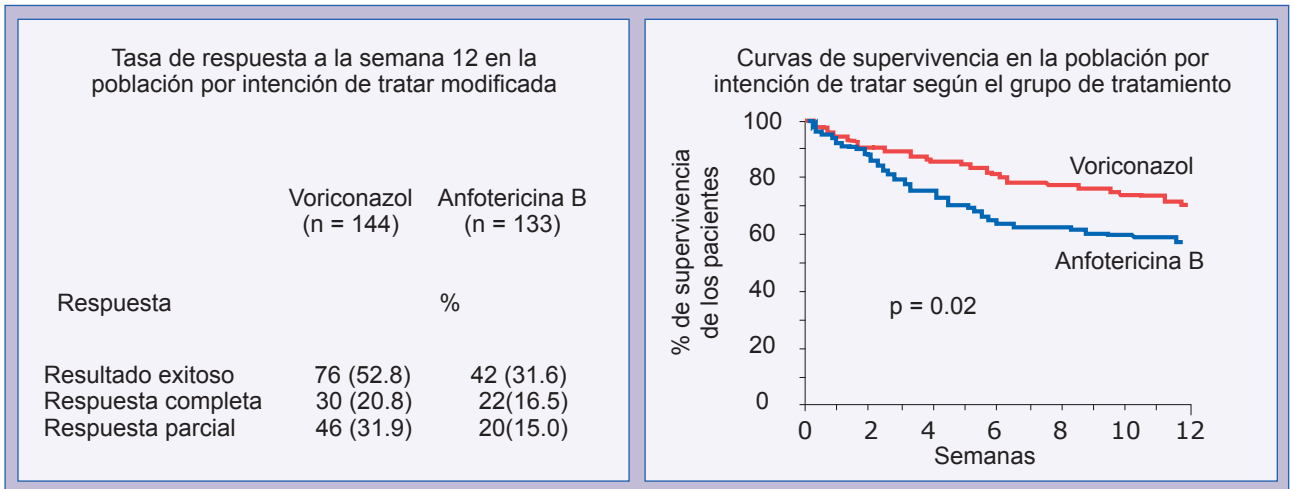


Figura 2. Voriconazol comparado con anfotericina B para el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva. Fuente: Herbrecht R et al. N Engl Med 347:408-15, 2002.

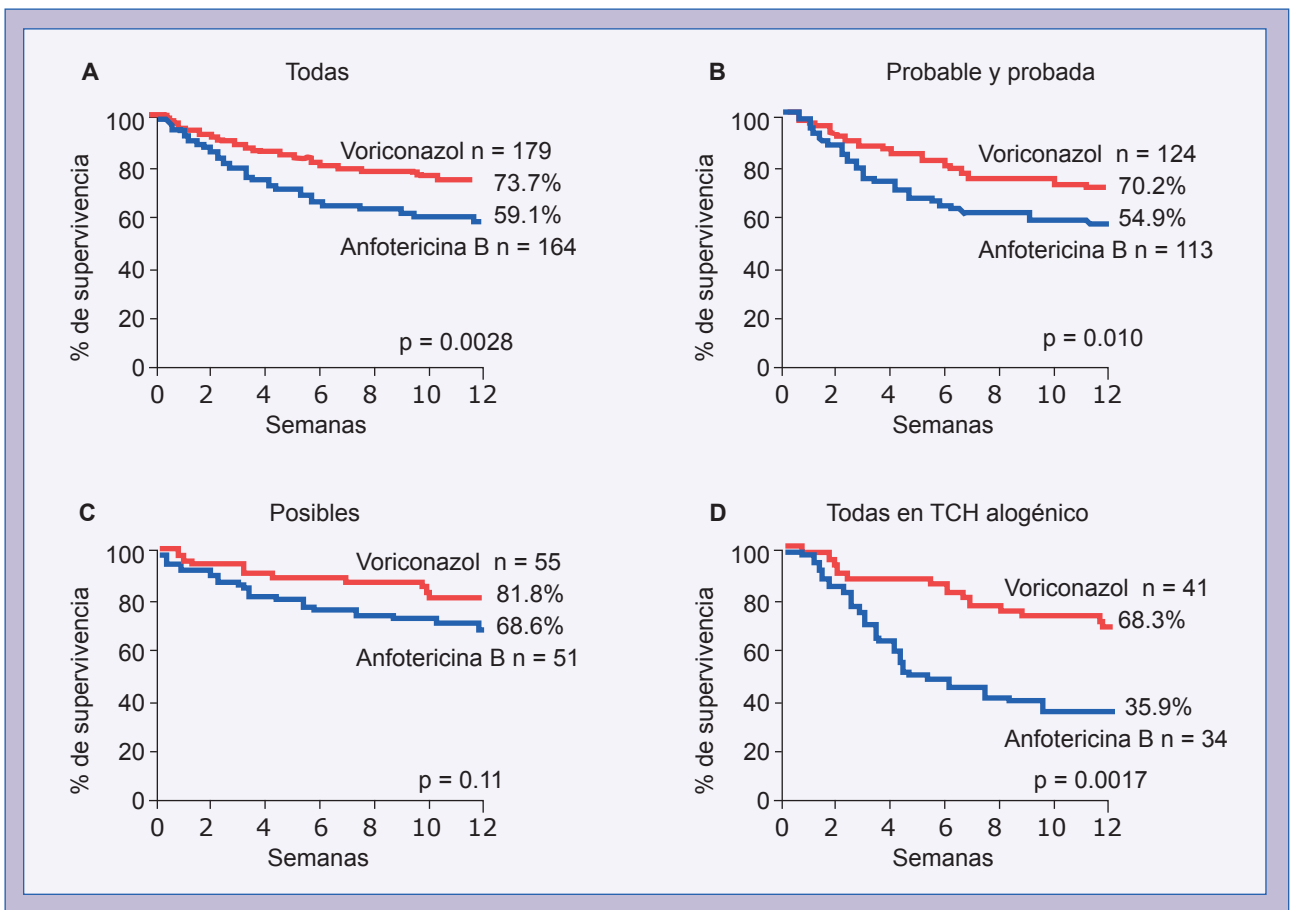


Figura 3. Voriconazol versus anfotericina B en el tratamiento de la aspergilosis invasiva, recategorizado según definiciones de 2008. Fuente: Herbrecht R et al. Clin Infect Dis 60:713-720, 2015. TCH, trasplante de células hematopoyéticas.

En la radiografía de tórax se observa una imagen poco definida en el lóbulo superior derecho. A raíz de esto, se realiza una tomografía de tórax en la que aparece una extensa consolidación que compromete todo el lóbulo. Se realiza, entonces, una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) y se inicia la administración

de anfotericina lipídica en dosis de 5 mg/kg/día. A continuación señalamos algunos datos del racional para indicar anfotericina en los pacientes con fiebre y neutropenia crítica a pesar del uso de antibióticos. En el análisis de algunos estudios que compararon la anfotericina B deoxicolato y las anfotericinas lipídicas se

verifica que la anfotericina B es más nefrotóxica y presenta mayor incidencia de reacciones asociadas con la infusión en comparación con las anfotericinas lipídicas, excepto cuando se compara con anfotericina en dispersión coloidal, con la cual estas reacciones se producen con mayor frecuencia. También se ha observado mayor incidencia de infecciones de brecha con la anfotericina B. Sin embargo, en cuanto a la mortalidad, la diferencia entre ambos tipos de anfotericina no es importante.^{1,2,3}

A continuación mencionamos algunos trabajos que analizan las diferencias de varios antifúngicos en los pacientes neutropénicos febriles. En un estudio de voriconazol frente a caspofungina⁴ no se observó una diferencia significativa en cuanto a la eficacia. En este estudio, además, se analizaron aspectos farmacoeconómicos; la caspofungina resultó de menor costo que el voriconazol, aunque sin alcanzar una diferencia significativa. En otro trabajo donde se comparó caspofungina con anfotericina lipídica⁵ se observó que la eficacia clínica y la seguridad fueron similares para ambas drogas. Otra investigación en la que se compararon dos equinocandinas, micafungina y caspofungina,⁶ no demostró diferencia alguna en la eficacia entre ambas. Sí hubo menor mortalidad y mayor número de infecciones de brecha en el grupo que recibió caspofungina, con diferencia estadísticamente significativa. Cabe aclarar que este estudio fue retrospectivo.

Un estudio aleatorizado, a doble ciego,⁷ comparó caspofungina y anfotericina lipídica como tratamiento empírico en pacientes neutropénicos febriles (n = 1000) y reveló que no hubo diferencias en la eficacia entre ambas drogas, lo que demostró la no inferioridad de caspofungina. Además, en los pacientes que tuvieron infección fúngica invasiva como causa de esa fiebre, se demostró mayor supervivencia a los 7 días y menor proporción de efectos adversos y de necesidad de interrumpir el tratamiento con caspofungina. No hubo diferencias en la incidencia de infecciones de brecha ni en la resolución de la fiebre.

Las recomendaciones de la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) de 2014, basadas en el estudio mencionado de Walsh,⁷ posicionan, para el tratamiento empírico de la fiebre en pacientes neutropénicos, a la caspofungina, como A1, y a la anfotericina lipídica B1.

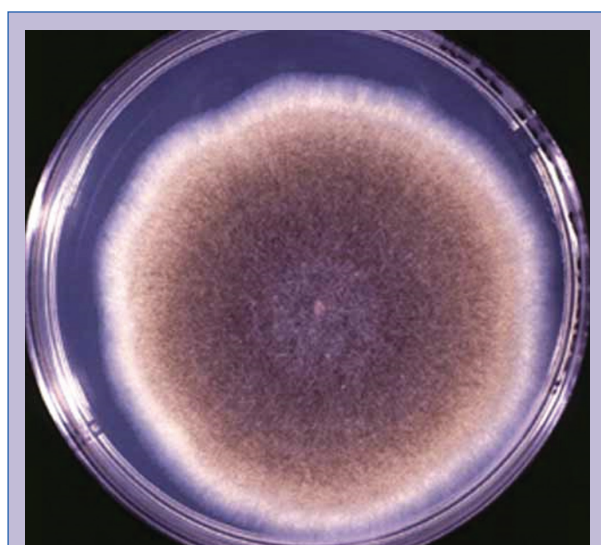
Entonces, volviendo a la paciente de nuestro caso, se repite un LBA el día 17, que resulta negativo. La paciente persiste neutropénica, febril persistente y con progresión del infiltrado radiológico, por lo que el estudio se reitera a los 6 días del anterior. En el examen directo se detectan filamentos septados y en el cultivo se desarrolla posteriormente *Aspergillus fumigatus*. Se cambia el tratamiento de anfotericina a voriconazol, ya que, para aspergilosis invasiva, la recomendación para el tratamiento con voriconazol tiene nivel A1, mientras la anfotericina lipídica tiene nivel B. Se establece, entonces, el diagnóstico de aspergilosis invasiva probable. Este diagnóstico nos lleva a plantear la pregunta de por qué los galactomananos habían sido negativos. El caso es que las muestras se derivaron a otra institución de Buenos Aires para su procesamiento.

Un trabajo publicado por Johnson⁸ demostró que cuando el tiempo transcurrido entre la extracción y el proce-

samiento de la muestra es prolongado, se produce una disminución importante del índice de galactomananos, que origina falsos negativos. En el día 30, la paciente sigue febril, sin respuesta a la quimioterapia. Inicia el segundo ciclo de quimioterapia de salvataje. Al día 55 empeora la disnea y los infiltrados pulmonares. Se repite el LBA, se observan filamentos tabicados en el examen micológico directo y en el cultivo se desarrollan filamentos no tabicados que finalmente se identifican como *Mucor* sp.

Esta es una clara infección de brecha, por lo cual evaluamos el cambio de esquema de tratamiento. Los esquemas recomendados en mucormicosis tienen diferentes grados de evidencia; no hay ningún estudio aleatorizado al respecto, o sea que ninguno tiene nivel A1, que haya efectuado la comparación entre los diferentes tratamientos dirigidos a esta infección. Los esquemas recomendados para el tratamiento primario/inducción son: anfotericinas lipídicas (liposomal o complejo lipídico) en dosis de 7.5 mg/kg/día (BII)^{9,10,11,12}, y de 10 mg/kg/día^{10,13,14} cuando hay compromiso del sistema nervioso central.

En 3 estudios retrospectivos^{13,14,15} se analizó la evolución de mucormicosis rinoorbitocerebral con anfotericina lipídica contra la combinación de anfotericina lipídica con caspofungina; se obtuvieron resultados superiores con la combinación (CIII).



- Directo: filamentos tabicados
- Cultivo: filamentos no tabicados
- *Mucor* sp.

Figura 4. Cultivo de *Mucor* sp.

Una vez que el paciente presenta buena respuesta, se pasa a esquemas de consolidación, los más conocidos y utilizados son posaconazol (BIII) y anfotericina lipídica más posaconazol en forma secuencial o alternada.¹³ También existen tratamientos de salvataje para estos pacientes,

ya sea por falta de respuesta o intolerancia a las drogas utilizadas previamente. Los esquemas utilizados son posaconazol en dosis más altas (BII)¹³ o anfotericina lipídica asociada tanto con caspofungina (BII)¹² como con posaconazol (CIII).^{12,16}

Otro tema muy importante en la mucormicosis es el de la cirugía. Es sabido que el debridamiento quirúrgico, en especial en la forma rinosinusal o pulmonar, produce gran disminución de la mortalidad, en especial si la cirugía se combina con antifúngicos. Esto se evaluó en 3 revisiones efectuadas, 2 en adultos^{17,18} y otra en pacientes pediátricos¹⁹, en las que se observó una mejor supervivencia con el uso de cirugía y antifúngicos. En el caso presentado, se asocia anfotericina lipídica con voriconazol; sin embargo, la paciente fallece debido a insuficiencia respiratoria progresiva.

Preguntas realizadas por el Dr. Flavio de Queiroz Telles, Moderador

Dr. de Queiroz Telles: ¿La paciente estaba bajo protección de filtro hepa?

Dra. Barcan: Sí, lo estaba.

Dr. de Queiroz Telles: ¿Usted piensa que la utilización de piperacilina + tazobactam puede influir en el resultado de los galactomananos?

Dra. Barcan: No, hubiera arrojado falsos positivos; pero estos nos dieron falsos negativos.

Dr. de Queiroz Telles: Hoy no se acepta la influencia.

¿No se analizó galactomananos en LBA; sólo en sangre?

Dra. Barcan: En 2010 lamentablemente no se hacía en LBA.

Dr. de Queiroz Telles: Eso sería importante. En relación con las imágenes de tomografía computarizada, ¿piensa que podría haber sido descrito como signo de halo invertido, ya que es un signo que se observa en casos de mucormicosis, y que es lo contrario del halo que se identifica en la aspergilosis?

Dra. Barcan: No se vio el halo cuando era aspergilosis, ni el halo invertido cuando era mucormicosis. Aunque podría ser que, con tal imagen, *Mucor* sp haya estado desde un principio.

Bibliografía

- Subirá M, Martino R, Gómez L y col. Low-dose amphotericin B lipid complex vs. conventional amphotericin B for empirical antifungal therapy of neutropenic fever in patients with hematologic malignancies—a randomized, controlled trial. *Eur J Haematol* 72:342-334, 2004.
- Prentice H, Hann I, Herbrecht R y col. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 98:711-718, 1997.
- Walsh T, Finberg R, Arndt S y col. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 340:764-771, 1999.
- Al-Badriyeh D, Liew D, Stewart K y col. Pharmacoeconomic analysis of voriconazole vs. caspofungin in the empirical antifungal therapy of febrile neutropenia in Australia. *Mycoses* 55:244-256, 2012.
- Maertens JA, Madero L, Reilly AF y col. Caspofungin Pediatric Study Group. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 29(5):415-420, May 2010.
- Shalhoub S, Wang L, Ching A y col. Micafungin compared with caspofungin for the treatment of febrile episodes in neutropenic patients with hematological malignancies: A retrospective study. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 25(6):299-304, Nov-Dec 2014.
- Walsh T, Tepler H, Donowitz G y col. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 351:1391-1402, 2004.
- Johnson G y col. Significant decline in galactomannan signal during storage of clinical serum samples. *Int Mol Sci* 14:12970-12977, 2013.
- Spellberg B, Ibrahim A. Recent advances in treatment of Mucormycosis. *Curr Infect Dis Rep* 12:423-429, 2010.
- Sung Hun H, Singh N. Mucormycosis: its contemporary face and management strategies. *Lancet Infect Dis* 11:301-311, 2011.
- Spellberg B, Ibrahim A. Recent advances in the treatment of Mucormycosis. *Curr Infect Dis Rep* 12:423-429, 2010.
- Skiada A, Lanternier, Groll A y col. Diagnosis and treatment of Mucormycosis in patients with hematological malignancies; guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica* 98:492-504, 2013.
- Kontoyiannis D, Lewis R. How I treat Mucormycosis. *Blood* 118:1216-1224, 2011.
- Reed C, Bryant R, Ibrahim AS y col. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis* 47(3):364-371, Aug 2008.
- Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, ESCMID and ECMM joint clinical guidelines. Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect* 20(Suppl 3):5-26, 2014.
- Spellberg B, Ibrahim A, Roilides E y col. Combination therapy for mucormycosis: why, what, and how? *Clin Infect Dis* 54(Suppl 1):S73-S78, Feb 2012.
- Tedder M, Spratt J, Anstadt M y col. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 57:1044-1050, 1994.
- Roden M, Zaoutis TE, Buchanan WL y col. Epidemiology and outcome of zygomyces: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 41:634-653, 2005.
- Zaoutis T, Roilides E, Chiou C y col. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J* 26:723-727, 2007.

Presentación de Caso Clínico en Pediatría



Dr. Luis Flynn

Moderador: Dr. Flavio de Queiroz Telles

Presentamos un caso clínico pediátrico, de una niña de 8 años, de la ciudad de Rosario, Santa Fe, cuyo motivo de ingreso era la presencia de un síndrome febril agudo de 7 días de evolución, con hepatoesplenomegalia.

La paciente había nacido pretérmino, con 34 semanas; era un embarazo gemelar bivitelino, con un peso al nacimiento de 2 200 kg. Había estado sólo dos días en neonatología en observación. La pesquisa neonatal endocrinológica fue normal; con esquema de vacunación completo, sin alergias ni otra complicación. En cuanto al contacto con animales, en 2011 había concurrido a un zoológico en Buenos Aires, y en el mes anterior a la consulta había estado en una granja en la que había tenido contacto con huertas y con animales pequeños.

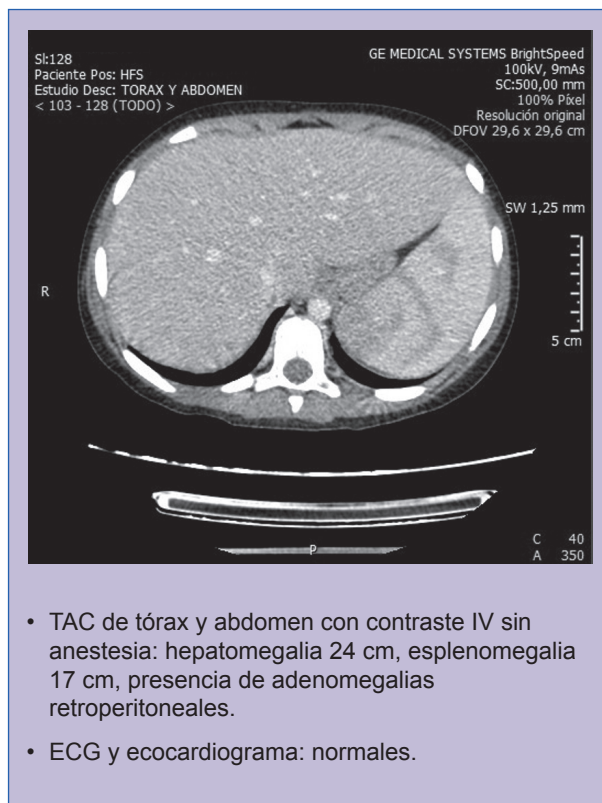
Al momento de la consulta se encontraba moderada y enferma en forma aguda, lúcida y conectada, con palidez generalizada, con buena respiración, sin lesiones de piel y mucosas. Presentaba hepatoesplenomegalia palpable, a 5 a 6 cm debajo del reborde costal del hígado y a 7 cm del bazo; sin adenomegalias palpables. La radiografía de tórax y el seno paranasal eran normales. En la ecografía abdominal se verificó lo que se palpaba.

El hemograma reveló anemia, con 26% de hematocrito, leucopenia y plaquetopenia (plaquetas: 120 000/mm³), TGP (alanino aminotransferasa) un poco elevada, solamente por dos.

En resumen, una paciente de 8 años, con enfermedad aguda de 7 días de evolución, febril, con hepatoesplenomegalia y pancitopenia. Por lo tanto, planteamos algunos diagnósticos diferenciales: presencia de virus y bacterias. Si nos centramos en las que podrían ser las causas de una hepatoesplenomegalia significativa como la de esta paciente, señalamos brucelosis, bartonelosis, leishmaniasis, paludismo, histoplasmosis, como más importantes. Si a esto le sumamos la pancitopenia, nos inclinamos hacia las enfermedades que pueden llegar a ser significativas. Por lo tanto, se seleccionó la histoplasmosis.

Obvié mencionar, a propósito, los antecedentes familiares que son de mucha importancia y que nos indican el diagnóstico prácticamente en el primer día de internación de esta paciente (a la que llamaremos ML). Tenía una gemelar fallecida (a la que llamaremos MP) en el año 2011 por un síndrome hemofagocítico y una infección micótica. Al venir a consulta la familia, señala que esta hija presenta lo mismo que la hija fallecida. Al momento de internarse la niña fallecida (MP), en esta misma institución y con el mismo equipo médico, se le realizaron estudios a la hermana (ML), sin que se encontrara ninguna inmunodeficiencia.

Describimos a MP al internarse en 2011: 5 años de edad, femenina, eutrófica, los mismos antecedentes de



- TAC de tórax y abdomen con contraste IV sin anestesia: hepatomegalia 24 cm, esplenomegalia 17 cm, presencia de adenomegalias retroperitoneales.
- ECG y ecocardiograma: normales.

Figura 5. TAC de tórax y abdomen con contraste IV sin anestesia.

embarazo y parto, presentaba una agenesia de la mano izquierda, como afección congénita. Había ingresado en julio de 2011 con un síndrome febril prolongado de 30 días de evolución y con pancitopenia, que había estado estudiada en forma ambulatoria por hematología. Se le había efectuado una punción de médula ósea en la que no se había observado ninguna enfermedad hematológica invasiva ni enfermedad oncohematológica. Entre los datos con resultados positivos se mencionan hepatoesplenomegalia, con el hígado a 5 cm del reborde costal y el bazo a 12 cm, y palidez generalizada. Esta paciente presentaba anemia, linfopenia (33% de linfocitos) y plaquetopenia. En el análisis de orina completo tenía PPD negativa, pruebas directa e indirecta negativas, los cultivos eran todos negativos, con serología negativa y solamente IgM para *Mycoplasma* pero que consideramos con un rango menor, y examen para Chagas con IFI bajo.

De igual forma se hizo una evaluación reumatológica, ya que a veces se piensa en una artritis reumatoidea juvenil de inicio sistémico, como la enfermedad de Still, que dio normal. Se hizo también el estudio inmunológico, en el que tampoco se encontró ninguna justificación, con todas las poblaciones linfocitarias normales.

En la tomografía abdominal se observó hepatoesplenomegalia; se le realizó una ecografía Doppler en la que sólo aparece esta complicación. La paciente presentaba registros febriles persistentes. Se indica naproxeno pensando en una enfermedad oncohematológica. Tenía el mismo antecedente de su hermana de haber ido a un zoológico. También, presentaba pancitopenia. Al aumentar la ferritina y disminuir el fibrinógeno y los niveles de triglicéridos, consideramos que presentaba un síndrome

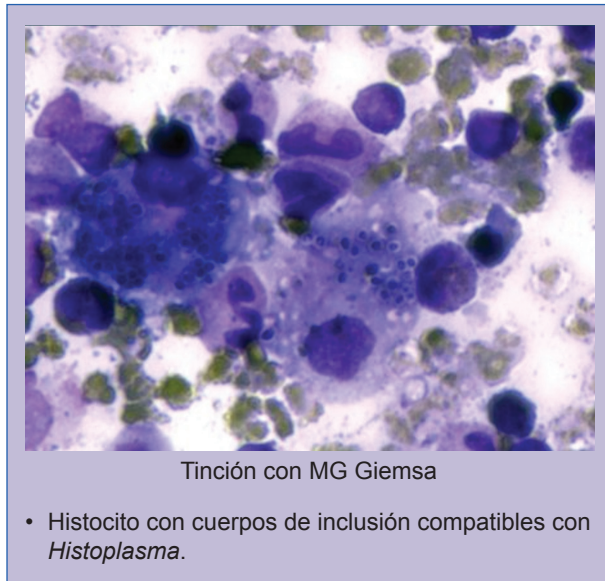


Figura 6. Citología de médula ósea.

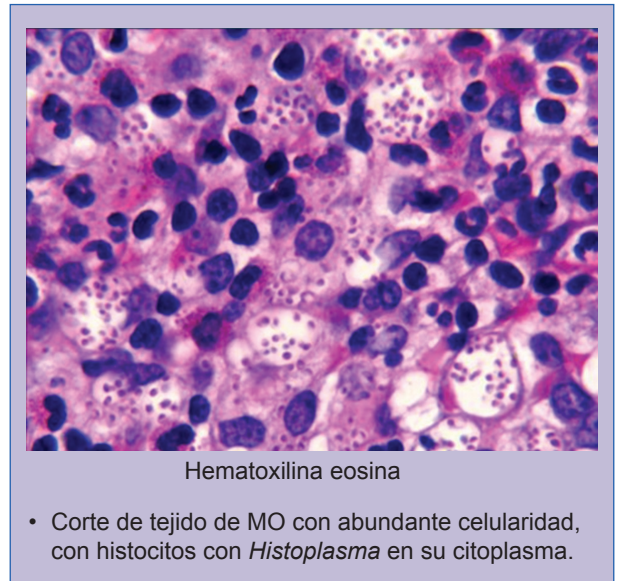


Figura 7. Histología de médula ósea. Tinción con hematoxilina y eosina.

hemofagocítico por lo que se decide comenzar con la administración de corticoides y efectuar una biopsia hepática y una de médula.

Se inicia dexametasona, pero la paciente persiste con pancitopenia; se realizan transfusiones de plaquetas y de hemáties. La histología de la biopsia hepática y de médula ósea resulta compatible con histoplasmosis y se detecta PCR para histoplasmosis en estos tejidos. Comenzó tratamiento con anfotericina liposomal, con mal pronóstico. Las normativas avalan el uso de anfotericina lipídica en la histoplasmosis, que se consideró como probable porque no se contaba hasta ese momento con el cultivo positivo. Tenía una diseminación aguda, por lo que la paciente evoluciona muy mal, con infiltración pulmonar bilateral, insuficiencia respiratoria que requiere respiración mecánica asistida, y finalmente fallece.

Volvemos entonces al caso actual (ML). En ese momento (2011), se la sometió a estudio y se descartó la presencia de enfermedad granulomatosa crónica, que es lo que se podría pensar ante el déficit de la activación de macrófagos. Se estudió también a los padres y tampoco presentaron afecciones significativas.

La paciente presentaba tomografía computarizada de tórax normal, ausencia de sinusitis y el ecocardiograma también fue normal. Se estudió el aspecto reumatológico y la serología en la que sólo se detecta IgE elevada. Para descartar enfermedad granulomatosa crónica, tenía el estallido respiratorio repetido normal; también, la citometría de flujo de médula ósea fue normal, con todas las poblaciones y subpoblaciones linfocitarias normales.

En el extendido de médula se observan imágenes compatibles con histiocito, características de levaduras, con una cápsula clara alrededor, que es muy compatible con *Histoplasma capsulatum*.

En la biopsia de médula también se detecta (con hematoxilina y eosina) abundante celularidad, con histiocitos con *H. capsulatum* en su citoplasma. Con esto, a las 24 horas

del ingreso ya se inicia la administración de anfotericina liposomal. La paciente persistió febril hasta el día +18, con la misma hepatoesplenomegalia.

Se confirma por medio de PCR y después por cultivo micológico en médula ósea la presencia de *H. capsulatum*.

A los 24 días de internación se cambia a itraconazol. Persistía con anemia y leucopenia, pero con recuento de plaquetas normal, que fue lo primero que se corrigió. Siguió ambulatoriamente, hasta normalizar su tamaño hepático y esplénico recién al tercer mes.

Al día de hoy se sigue observando a la paciente y aún persiste con itraconazol después de un año del episodio agudo.

Se comenzó a estudiar inmunológicamente y se detectó la presencia de una variante en el gen que codifica a la proteína STAT1, lo que podría haber sido la justificación de la enfermedad de estas dos pacientes.

Si consideramos entre las inmunodeficiencias primarias cuáles son las que pueden facilitar la presencia de *H. capsulatum*, observamos la mutación del gen que codifica para la proteína STAT1, que es un agente estimulador, y son estas mutaciones las que favorecen la diseminación de *H. capsulatum*.

Esta paciente no presentaba ninguna de estas afecciones, sino que había sido estudiada en el Hospital Garrahan y tenía una mutación que no está aún descrita en el mundo.

Finalmente, se resume la comparación de las evoluciones de las dos pacientes; MP tenía 5 años, con una evolución de más de un mes, con compromiso hepático y respiratorio significativo, que presenta síndrome hemofagocítico y fallece. En la paciente ML, ante el alto índice de alarma y que presenta sólo 8 días de evolución, no llega a tener compromiso respiratorio ni hepático, no manifiesta síndrome hemofagocítico y sobrevive hasta ahora con la administración de itraconazol.

La pregunta es si tuvo una sobreinfección o bien una

reinfección. Esto no va a poder saberse. Seguramente en este caso la puerta de ingreso no fue la parte respiratoria porque los pulmones aparecían normales y la paciente sobrevivió. Creo que la sospecha del diagnóstico precoz es lo más importante. En pediatría, en los casos de estas infecciones invasivas e intracelulares tenemos que tratar de descartar el síndrome hemofagocítico, que muchas veces es lo que lleva a la muerte del paciente, y descartar inmunodeficiencias primarias y seguir insistiendo porque esto tiene un consejo genético para toda la familia.

Preguntas realizadas por el Dr. Flavio de Queiroz Telles

Dr. de Queiroz Telles: En la región en que vivían las dos pacientes, ¿sería posible pensar en paracoccidiodomicosis juvenil en el diagnóstico diferencial? En presencia de hepatoesplenomegalia, ¿no hay presencia de paracoccidiodomicosis aguda o subaguda en esa región?

Dr. Flynn: Eso se presenta más en el norte y ésta era una familia con una vivienda urbana que no tenía concurrencia a zonas selváticas, campos, etcétera.

Dr. de Queiroz Telles: Este caso es muy actual porque nos encontramos en un área de la micología en la que estamos comprendiendo más las inmunodeficiencias primarias o innatas asociadas con las micosis.

Ustedes hicieron entonces una investigación profunda en el aspecto inmunológico de la paciente que, por supuesto, es responsable por el resultado del primer caso y permitió la recuperación del segundo.

Dr. Flynn: Esto es mérito del Dr. Miguel Galicchio que es el inmunólogo que trabaja con nosotros, y a la familia que envió ADN a Francia para analizarlo y tratar de buscar cuál era la mutación presente en sus integrantes.

Dr. de Queiroz Telles: En los dos casos utilizaron anfotericina liposomal; en su opinión personal, ¿hay alguna diferencia en emplear un complejo lipídico o se tiene preferencia por una u otra preparación?

Dr. Flynn: Las guías nombran a las dos, al complejo lipídico y a la anfotericina liposomal, y su uso dependerá de la disponibilidad que se tenga, lo que cambia quizás a veces es la dosis; se utiliza más la anfotericina liposomal en dosis de 3 mg/kg y el complejo lipídico en dosis de 5 mg/kg.

Ronda de preguntas del público asistente a la Dra. Barcan y al Dr. Flynn



Dr. Negroni: Tengo dos comentarios con respecto al primer caso. El análisis de galactomananos también puede haber fracasado porque tuvo profilaxis primaria con fluconazol, que es un factor que puede negativizar el galactomanano. No tengo experiencia en esto pero es algo que habitualmente se menciona. El otro problema es que cuando se eligió la anfotericina B liposomal todavía la paciente no tenía diagnóstico y creo que la elección fue correcta, porque, como se demuestra, es el de más amplia acción y se debía cubrir mucorales, que fue luego lo que pasó: al administrar voriconazol manifestó la mucormicosis. A veces el poder seleccionar es un problema.

Dra. Barcan: Se realizó ese tratamiento hasta comprobar si era *Aspergillus* o no. Con respecto a los galactomananos, me queda la duda de si con fluconazol también se negativiza. ¿No es con antifúngicos que tengan actividad con *Aspergillus*?

Dr. Negroni: No sé por qué pero está descrito con fluconazol.

Dr. de Queiroz Telles: En general, si se utilizan antifúngicos previamente, especialmente las equinocandinas, se falsea mucho el galactomanano. Hay más informes con triazólicos de segunda generación, como posaconazol y voriconazol. Pero sobre fluconazol no tengo información de que pueda negativizar.

Dr. Negroni: Con respecto al segundo caso, en primer lugar, si es infección primaria o secundaria, es imposible de saber, no se puede comprobar. Daría la impresión que estando las hermanas expuestas a la infección porque viven en un área endémica, pueden haber presentado una reactivación de la infección anterior.

Respecto a cuánto más al sur va la epidemia de paracoccidiodomicosis, yo he tenido casos autóctonos de la isla Talavera, que está en Las Lechiguanas, al sur de Entre Ríos, en el límite de la Provincia de Buenos Aires, enfrente de la ciudad de Campana; por lo que no sería imposible que hubiera una paracoccidiodomicosis autóctona para la zona de Rosario; pero es muy rara como señaló, es excepcional, por lo que no entraría dentro de un diagnóstico diferencial que sea lógico.

Con referencia a la preferencia por la anfotericina B, la única razón para hacerlo sería que la anfotericina B liposomal penetra mejor a través del plexo coroideo y llega una mejor concentración al líquido cefalorraquídeo. Eso, como prevención, ya que hay cepas de *Histoplasma* circulando en la Argentina, especialmente en Tucumán, que son neurotrofas. Pero no habría otra razón para elegirla porque no hay estudios comparativos realmente importantes. La pregunta es ¿hasta cuándo se seguirá con la administración de itraconazol a la paciente?

Dr. Flynn: Es muy difícil estimarlo.

Dr. Negroni: A diferencia de lo que sucede con el sida, por ejemplo, no hay nada reglado porque no hay una población de pacientes en la circunstancia de esta niña, como para fijar una norma. En general, se estima que un año de tratamiento con itraconazol es suficiente como para cubrir cualquier actividad de recaída. Pero realmente, siempre se va a suspender la medicación con temor.

Dr. Flynn: Esto es motivo de charla con el equipo médico y la familia. El año ya se cumplió hace un par de meses y realmente es muy difícil decidir.

Dr. Negroni: Recuerdo una paciente de hace muchos años, de Rafaela, de 3 años de edad en ese momento, en la que en un medulocultivo creció *H. capsulatum*. La paciente ahora tiene más de 30 años y una evolución muy interesante. Recibió itraconazol durante varios años, pero fundamentalmente recibió tratamiento antibiótico porque fue adquiriendo hongos a lo largo de su historia. Primero manifestó dos histoplasmosis; tuvo una primero y se le administró tratamiento, y al suspendersele recayó. Después la paciente presentó microsporia diseminada en piel, de muy difícil tratamiento, intra-itraconazol. Posteriormente, al llegar a la adolescencia presentó pitiriasis versicolor incoherente. Después, tuvo candidiasis vaginal recidivante. La paciente siguió siendo estudiada, hasta que una inmunóloga detecta que la mujer tiene un defecto en un gen, que debe ser el que nombró en la charla. En ese momento estaba sin tratamiento pero la especialista consideraba muy importante que se le administraran 100 mg/día de itraconazol. Sin embargo, si había estado tomando itraconazol durante tantos años y había presentado tantas infecciones fúngicas, realmente no era lógico hacer esto, sino que debíamos controlarla clínicamente y ver qué sucedía. La profesional respondió que lo que se debía hacer era un trasplante de médula ósea. Había estudiado a toda la familia y se iba a hacer el trasplante. Esto sucedió cuando la paciente tenía 34 años. Desconozco qué desenlace tuvo.

Esto es para destacar lo que pasa en la región; creo que básicamente es muy importante buscar estos casos en la zona de la provincia de Santa Fe, porque esta paciente también vivía en la ciudad y tuvo una enfermedad que, al principio, realmente se consideraba oncohematológica, y lo que presentaba era una histoplasmosis diseminada.

Dr. Flynn: En relación con lo que expresa el Dr. Negroni, vi la semana pasada una niña de 12 años, que vive en el sur de la provincia de Santa Fe, que tuvo un síndrome de hipertensión endocraneal, sin diagnóstico, y finalmente se comprobó PCR positiva para *H. capsulatum*. Hasta ese momento se le habían administrado todas las drogas posibles y ahora está en tratamiento con voriconazol, con buena evolución. Creo que hay que valorar realmente en las zonas hiperendémicas de histoplasmosis, como la Argentina, a los niños con manifestaciones no habituales de diferentes afecciones, las cuales tienen un gran compromiso sistémico.

Dr. Flores (México): En el primer caso, se inició tratamiento con anfotericina B y al identificar *Aspergillus* cambiaron a voriconazol. ¿Qué podrían comentar acerca de la posibilidad de haber dejado la anfotericina B y haber agregado voriconazol o caspofungina, para tratar la posibilidad de que hiciera una infección de brecha, tal como lo hizo?

Dra. Barcan: Lo que se hizo fue administrar la droga de elección para *Aspergillus* que hasta ese momento no estaba recibiendo. La verdad es que no lo pensamos, ya que no estaba tan mal como lo estuvo al final. Simplemente elegimos darle la mejor droga, ya que no estaba evolucionando mal. La infección de brecha sucedió después, cuando apareció *Mucor* sp intra-voriconazol. En la infección inicial simplemente le administramos el tratamiento de elección para el microorganismo que habíamos aislado. Realmente no pensamos en un tratamiento combinado.

Dra. Dignani: Como comentario al caso presentado por la Dra. Barcan, a veces es fácil distinguir brecha de infección combinada del inicio, aunque en este caso fue difícil; sabemos que hay un 10%, al menos por los registros, que pueden ser combinadas, y eso también se ve en estudios de autopsias. Es decir que hay un 10% de combinaciones de hongos filamentosos que quizás pueda ser, y no siempre es fácil diagnosticarlo.

Quería también preguntar al Dr. Flynn si pudieron determinar si el defecto genético encontrado en las pacientes de su caso se asocia con agenesia de mano izquierda, como se verificó en la primera paciente, y si tuvieron las dos hermanas el mismo defecto genético, si es que fue posible estudiar material de la fallecida.

Dr. Flynn: De la fallecida no se llegó a estudiar. Lo único que se descartó fue enfermedad granulomatosa crónica. Esta mutación la tiene la niña de 8 años y uno de los padres. No está descrita hasta ahora esta mutación puntualmente a nivel mundial, por lo que no hay antecedentes.

Dra. Dignani: Entonces, la agenesia sólo la presentaba la niña que falleció, y no hay asociación de agenesia de mano con esta mutación.

Dr. Flynn: Aparentemente no; al menos con alguna enfermedad inmunodeficiente primaria no.

Dr. de Queiroz Telles: ¿Se sabe si habría consanguinidad entre los padres de estas niñas?

Dr. Flynn: Fue consultado principalmente por el inmunólogo y no la había.